

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

URSOSAN 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 500 mg ursodeoksiholne kisline (UDCA - *ursodeoxycholic acid*).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Skoraj bela podolgovata filmsko obložena tableta, z razdelilno zarezo na vsaki strani, dolga 17 mm in široka 9 mm. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za raztapljanje holesterolnih žolčnih kamnov v žolčniku. Žolčni kamni na rentgenski sliki ne smejo dajati nobenih senc in ne smejo biti večji od 15 mm v premeru, žolčnik pa mora biti kljub žolčnim kamnom funkcionalen.

Za simptomatsko zdravljenje primarne biliarne ciroze (PBC - Primary Biliary Cholangitis), v kolikor ne gre za dekompenzirano jetrno cirozo.

Pediatrična populacija

Zdravljenje hepatobiliarnih motenj v povezavi s cistično fibrozo pri otrocih, starih od 6 do 18 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Ursosan je primerno za bolnike s telesno maso ≥ 47 kg. Za bolnike, ki tehtajo manj kot 47 kg, ali bolnike, ki zdravila Ursosan ne morejo pogoltniti, so morda na voljo druge oblike z ursodeoksiholno kislino.

Odmerjanje

Priporočeni dnevni odmerek zdravila glede na indikacije je:

Za raztapljanje holesterolnih žolčnih kamnov

Približno 10 mg ursodeoksiholne kisline na kg telesne mase, kar ustreza:

do 60 kg	1 filmsko obložena tableta
61 do 80 kg	1 ½ filmsko obložene tablete
81 do 100 kg	2 filmsko obloženi tableti
nad 100 kg	2 ½ filmsko obložene tablete

Filmsko obložene tablete je treba vzeti zvečer, pred spanjem.

Za raztopitev žolčnih kamnov je običajno potreben čas 6 do 24 mesecev. Če se žolčni kamni v 12 mesecih ne zmanjšajo, se zdravljenje prekine.

Učinkovitost zdravljenja je treba preverjati ultrazvočno ali rentgensko vsakih 6 mesecev. Pri kontrolnih pregledih moramo biti pozorni na pojav kalcifikacije kamnov v času zdravljenja. V tem primeru je treba zdravljenje končati.

Za simptomatsko zdravljenje primarne biliarne ciroze (PBC)

Dnevni odmerek je odvisen od telesne mase in znaša od 1 ½ do 3 ½ filmsko obloženih tablet (14 ± 2 mg ursodeoksiholne kisline na kg telesne mase).

Zdravljenje mora prve 3 mesece potekati s porazdelitvijo jemanja filmsko obloženih tablet zdravila Ursosan čez dan. Ko se vrednosti jetrnih testov izboljšajo, lahko bolnik preide na jemanje dnevnega odmerka zvečer.

Telesna masa (kg)	Ursosan 500 mg filmsko obložene tablete				
	prve 3 mesece			po 3 mesecih jemanja	
	zjutraj	opoldne	zvečer	zvečer (1 x dnevno)	
47 – 62	½	½	½	1 ½	
63 – 78	½	½	1	2	
79 – 93	½	1	1	2 ½	
94 – 109	1	1	1	3	
nad 110	1	1	1 ½	3 ½	

Uporaba zdravila Ursosan pri primarni biliarni cirozi ni časovno omejena.

Pri bolnikih s primarno biliarno cirozo lahko na začetku zdravljenja pride do poslabšanja kliničnih simptomov, npr. do hujšega srbenja. V tem primeru se mora zdravljenje nadaljevati s ½ filmsko obložene tablete zdravila Ursosan na dan. Dnevni odmerek je treba nato postopoma zvečati (vsak teden za ½ filmsko obložene tablete), dokler ni dosežen odmerek, predviden v shemi odmerjanja.

Pediatrična populacija

Otroci s cistično fibrozo, stari od 6 do 18 let

20 mg/kg/dan v 2-3 deljenih odmerkih, z nadaljnjim povečanjem do 30 mg/kg/dan, če je potrebno.

Telesna masa (kg)	Ursosan 500 mg filmsko obložene tablete		
	zjutraj	opoldne	zvečer
20–29	½	-	½
30–39	½	½	½
40–49	½	½	1
50–59	½	1	1
60–69	1	1	1
70–79	1	1	1½
80–89	1	1½	1½
90–99	1½	1½	1½
100–109	1½	1½	2
nad 110	1½	2	2

Zdravilo Ursosan zaradi farmacevtske oblike in jakosti ni primerno za otroke, mlajše od 6 let.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti brez žvečenja z nekaj tekočine. Tablete je treba jemati redno.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Ursosan se ne sme uporabljati pri bolnikih z/s:

- akutnim vnetjem žolčnika ali biliarnega trakta,
- okluzijo biliarnega trakta (okluzijo skupnega hepatičnega duktusa ali cističnega duktusa),
- pogostimi epizodami žolčnih kolik,
- kalcificiranimi žolčnimi kamni, neprepustnimi za radioaktivne žarke,
- okvarjeno krčljivostjo žolčnika,
- preobčutljivostjo na žolčne kisline ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Pediatrična populacija

- portoenterostomija, ki je bila neuspešna ali brez izboljšanja pretoka žolča pri otrocih z biliarno atrezijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Ursosan se sme jemati le pod zdravniškim nadzorom.

Zdravilo Ursosan je primerno za bolnike s telesno maso ≥ 47 kg. Za bolnike, ki tehtajo manj kot 47 kg, ali bolnike, ki zdravila Ursosan ne morejo pogoltniti, so morda na voljo druge oblike z ursodeoksiholno kislino.

V prvih treh mesecih zdravljenja mora zdravnik vsake 4 tedne spremljati jetrne teste AST (SGOT), ALT (SGPT) in γ -GT, nato pa vsake 3 mesece. To spremljanje bo poleg identifikacije odzivnih in neodzivnih bolnikov, ki se zdravijo za primarno biliarno cirozo, omogočilo tudi zgodnje odkrivanje možnega jetrnega poslabšanja, zlasti pri bolnikih z napredovalo stopnjo primarne biliarne ciroze.

Kadar se uporablja za raztapljanje holesterolnih žolčnih kamnov

Da bi ocenili potek zdravljenja in pravočasno odkrili morebitno kalcifikacijo žolčnih kamnov, je potrebno, glede na velikost kamnov, 6 do 10 mesecev po začetku zdravljenja pregledati žolčnik (oralna holecistografija) s preglednimi in končnimi posnetki stoje in leže (ultrazvočna kontrola).

Če rentgenska preiskava žolčnika ni mogoča ali v primerih kalcificiranih kamnov, motnjah kontraktilnosti žolčnika ali pri pogostih žolčnih kolikah, se zdravila Ursosan ne sme uporabljati.

Bolnice, ki jemljejo zdravilo Ursosan za raztapljanje žolčnih kamnov, morajo uporabljati učinkovito nehormonsko metodo kontracepcije, saj hormonski kontraceptivi lahko povečajo biliarno litiazo (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

Kadar se uporablja za zdravljenje napredovale stopnje primarne biliarne ciroze

V zelo redkih primerih so opazili dekompenzacijo jetrne ciroze, ki se je po prekinitvi zdravljenja delno popravila.

Pri bolnikih s PBC se klinični simptomi na začetku zdravljenja v redkih primerih lahko poslabšajo (npr. srbenje se zveča). V tem primeru je potrebno odmerek zdravila Ursosan zmanjšati na $\frac{1}{2}$ tablete zdravila Ursosan 500 mg dnevno in ga nato postopoma ponovno povečevati, kot je opisano v poglavju 4.2.

Če se pojavi diareja, je potrebno odmerek zmanjšati in v primeru dolgotrajne diareje zdravljenje prekiniti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila Ursosan se ne sme jemati sočasno s holestiraminom, holestipolom ali z antacidi, ki vsebujejo aluminijev hidroksid in/ali smektit (aluminijev oksid), ker te učinkovine v črevesu vežejo ursodeoksiholno kislino in s tem zavrejo njeno absorpcijo in učinkovitost. Če je jemanje zdravila, ki vsebuje katero od teh učinkovin, nujno, je treba to zdravilo vzeti vsaj 2 uri prej ali po zdravilu Ursosan.

Ursodeoksiholna kislina lahko vpliva na absorpcijo ciklosporina iz črevesa. Pri bolnikih, ki se zdravijo s ciklosporinom, mora zato zdravnik preveriti koncentracijo ciklosporina v krvi in po potrebi prilagoditi odmerek ciklosporina.

V posameznih primerih lahko ursodeoksiholna kislina zmanjša absorpcijo ciprofloksacina.

V klinični študiji na zdravih prostovoljcih, ki so sočasno jemali UDCA (500 mg/dan) in rosuvastatin (20 mg/dan), se je nivo rosuvastatina v plazmi nekoliko povešal. Klinična pomembnost te interakcije v povezavi z ostalimi statini je neznana.

Pokazalo se je, da ursodeoksiholna kislina zmanjša maksimalne plazemske koncentracije (C_{max}) in površino pod plazemsko koncentracijsko krivuljo (AUC) kalcijevega antagonist nitrendipina pri zdravih prostovoljcih. Pri sočasni uporabi nitrendipina in ursodeoksiholne kisline je priporočljivo skrbno spremljanje izida. Lahko bo potrebno povečati odmerek nitrendipina. Poročali so tudi o interakciji z zmanjšanjem učinka zdravljenja z dapsonom. Ta opažanja, skupaj z in vitro ugotovitvami, bi lahko kazala na možnost, da ursodeoksiholna kislina inducira encime citokrom P450 3A.

Kljub temu indukcija z budezonidom, ki je znan kot substrat za encim citokrom P450 3A, v dobro zasnovani študiji interakcij ni bila opažena.

Estrogenski hormoni in učinkovine, ki znižujejo holesterol v krvi, kot je klofibrat, povečajo izločanje holesterola iz jeter in lahko zato spodbudijo biliarno litiazo, kar je nasprotni učinek ursodeoksiholni kislini, ki se uporablja za raztapljanje žolčnih kamnov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi UDCA pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja v zgodnji fazi brejosti (glej poglavje 5.3). Zdravila Ursosan se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Ženske v rodnem obdobju se lahko zdravijo le, če uporabljajo učinkovito zaščito pred zanositvijo: priporočena je uporaba nehormonskih ali nizkoestrogenskih peroralnih kontracepcijskih sredstev. Vendar je pri bolnicah, ki jemljejo zdravilo Ursosan za raztapljanje žolčnih kamnov, potrebno uporabiti učinkovito nehormonsko kontracepcijo, ker lahko hormonska peroralna kontracepcijska sredstva povečajo biliarno litiazo.

Pred pričetkom zdravljenja je potrebno izključiti nosečnost.

Dojenje

V skladu z nekaj dokumentiranimi primeri pri doječih materah je nivo ursodeoksiholne kisline v mleku zelo nizek in neželeni učinki pri doječih otrocih verjetno niso pričakovani.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva UDCA na plodnost (glejte poglavje 5.3). Podatki o učinkih, ki so posledica zdravljenja z UDCA, na plodnost pri človeku niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ursodeoksiholna kislina nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Ocena neželenih učinkov temelji na naslednjih podatkih pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$)

Zelo redki ($<1/10.000$)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni prebavil:

V kliničnih preskušanjih so med zdravljenjem z ursodeoksiholno kislino pogosto poročali o kašastem blatu ali diareji.

Zelo redko so se med zdravljenjem primarne biliarne ciroze pojavile hude bolečine v zgornjem desnem delu trebuha.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Med zdravljenjem z ursodeoksiholno kislino se v zelo redkih primerih lahko pojavi kalcifikacija žolčnih kamnov. Med zdravljenjem napredovale primarne biliarne ciroze so v zelo redkih primerih opazili dekompenzacijo jetrne ciroze, ki se je po prekinitvi zdravljenja delno popravila.

Bolezni kože in podkožja:

Zelo redko se lahko pojavi urtikarija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prevelikem odmerjanju se lahko pojavi diareja. Na splošno so drugi simptomi prevelikega odmerjanja malo verjetni, ker se ursodeoksiholna kislina s povečevanjem odmerka slabše absorbira in se zato povečano izloča z blatom.

Specifični protitukrepi niso potrebni, posledice diareje je potrebno simptomatsko zdraviti z nadomeščanjem tekočine in elektrolitov.

Dodatne informacije o posebnih skupinah bolnikov

Dolgotrajna terapija z visokimi odmerki UDCA (28-30 mg/kg/dan) pri bolnikih s primarnim sklerozirajočim holangitisom (uporaba zdravila izven odobrenih indikacij) je povezana z višjo stopnjo resnih neželenih učinkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za bolezni žolča in jeter, žolčne kisline, oznaka ATC: A05AA02.

Ursodeoksiholna kislina se v majhnih količinah nahaja v človeškem žolču. Po peroralni aplikaciji zmanjša nasičenost žolčnika s holesterolom z zaviranjem resorpcije holesterola v črevesju in zmanjšanjem izločanja holesterola v žolč. Do postopnega raztapljanja holesterolnih žolčnih kamnov verjetno pride zaradi disperzije holesterola in tvorbe tekočinskih kristalov. Glede na dosedanja spoznanja učinek ursodeoksiholne kisline pri jetrnih in holestatskih obolenjih temelji na relativni izmenjavi lipofilnih, detergentnih, toksičnih žolčnih kislin s hidrofilno, citoprotektivno, netoksično ursodeoksiholno kislino, na izboljšanju sekretorne zmogljivosti jetrnih celic in na imunoregulatornih procesih.

Pediatrična populacija

Cistična fibroza

Na podlagi kliničnih poročanj so na voljo 10 in več letne dolgoročne izkušnje z zdravljenjem z UDCA pediatričnih bolnikov, ki imajo hepatobiliarno motnjo, povezano s cistično fibrozo (CFADH - *Cystic Fibrosis Associated Hepatobiliary Disorders*). Dokazano je, da zdravljenje z UDCA lahko zmanjša proliferacijo žolčevodov, ustavi napredovanje histoloških poškodb in celo popravi hepatobiliarne spremembe, če se zdravljenje začne v zgodnjem stadiju CFAHD. Zaradi izboljšanja učinkovitosti je treba zdravljenje z UDCA začeti takoj, ko se CFAHD diagnosticira.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri peroralni uporabi se ursodeoksiholna kislina v jejunumu in v zgornjem ileumu hitro resorbira s pasivnim transportom, v terminalnem ileumu pa z aktivnim transportom. Stopnja resorpcije znaša na splošno 60-80%. Po resorpciji se žolčna kislina v jetrih skoraj popolnoma konjugira z aminokislinama glicinom in tavrinom, nato pa se izloči z žolčem. Očistek prvega prehoda skozi jetra znaša do 60 %.

Bolj hidrofilna ursodeoksiholna kislina se akumulira v žolču v odvisnosti od dnevnega odmerka in obstoječe bolezni oziroma stanja jeter. Istočasno se relativno zmanjšajo druge bolj lipofilne žolčne kisline.

V črevesu jo bakterije delno razgradijo v 7-keto-litoholno kislino in litoholno kislino. Litoholna kislina je hepatotoksična pri večih živalskih vrstah povzroča poškodbe jetrnega parenhima. Pri človeku se resorbira le v zelo majhnem deležu, ta delež se potem v jetrih sulfatira in s tem detoksicira, nato pa ponovno izloča preko žolča in končno z blatom. Biološki razpolovni čas ursodeoksiholne kisline znaša 3,5 do 5,8 dni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Študije akutne toksičnosti na živalih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Študije subkronične toksičnosti na opicah so v skupini z visokimi odmerki pokazale hepatotoksične učinke, tudi v obliki funkcionalnih sprememb (med drugim spremembe jetrnih encimov) in morfološke spremembe, kot so proliferacija žolčevodov, portalni fokusi vnetja in hepatocelularna nekroza. Ti toksični učinki so najverjetneje rezultat litoholne kisline, ki je metabolit ursodeoksiholne kisline, ki pri opicah - v nasprotju s človekom - ni detoksicirana. V kliničnih študijah opisanega hepatotoksičnega učinka niso opazili.

Kancerogeni in mutageni potencial

Dolgoročne študije na miših in podganah niso pokazale nobenega kancerogenega potenciala ursodeoksiholne kisline.

In vitro in *in vivo* študije genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študijah na podganah je šele po odmerku 2000 mg ursodeoksiholne kisline/kg telesne mase prišlo do deformacij repka. Pri kuncih niso ugotovili nobenih teratogenih učinkov, čeprav so bili embriotoksični učinki (od odmerka 100 mg na kg telesne mase). Ursodeoksiholna kislina ni imela nobenega vpliva na fertilitnost pri podganah in ni vplivala na peri-/postnatalni razvoj potomcev.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

koruzni škrob
predgelirani koruzni škrob
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A) (E468)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete

hipromeloza 6 (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC-PVDC/Al pretisni omot v kartonski škatli.
Velikosti pakiranja: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90 ali 100 tablet.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praga 4
Češka Republika

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02488/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 9. 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 14. 2. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 10. 2022